

CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de los que obran en el expediente de PATENTE de INVENCION número 200300162, de acuerdo con la concesión efectuada con fecha 12 de Septiembre de 2005.

Madrid, 27 de Marzo de 2009

El Director del Departamento de Patentes
e Información Tecnológica.
P.D.

C.G.

CARLOS GARCÍA NEGRETE





MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

INSTANCIA DE SOLICITUD

NUMERO DE SOLICITUD

P200300162

(1) MODALIDAD

☒ PATENTE DE INVENCION

☐ MODELO DE UTILIDAD

(2) TIPO DE SOLICITUD

☐ ADICION A LA PATENTE

☐ SOLICITUD DIVISIONAL

☐ CAMBIO DE MODALIDAD

☐ TRANSFORMACION SOLICITUD PATENTE EUROPEA

☐ PCT: ENTRADA FASE NACIONAL

(3) EXPED. PRINCIPAL O DE ORIGEN:
MODALIDAD

NUMERO SOLICITUD

FECHA SOLICITUD

03 ENE 22 13:05

FECHA Y HORA DE PRESENTACION EN LA O.E.P.M.

FECHA Y HORA PRESENTACION EN LUGAR DISTINTO O E.P.M.

(4) LUGAR DE PRESENTACION

Madrid

CODIGO

28

(5) SOLICITANTE(S): APELLIDOS O DENOMINACION SOCIAL

CRISTAL PHARMA, S.A.

NOMBRE

NACIONALIDAD

ESPAÑOLA

CODIGO PAIS

DNI/CIF

A40147753

CNAE PYME

(6) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE

DOMICILIO Parque Tecnológico de Boecillo Parcela 105A

LOCALIDAD Boecillo

PROVINCIA Valladolid

PAIS RESIDENCIA España

NACIONALIDAD Española

TELEFONO

FAX

CORREO ELECTRONICO

CODIGO POSTAL 47151

CODIGO PAIS ES

CODIGO NACION ES

(7) INVENTOR (ES):

APELLIDOS

NOMBRE

NACIONALIDAD

CODIGO PAIS

Silva Guisasola

Luis Octavio

Española

ES

Gutiérrez Fuentes

Luis Gerardo

Española

ES

Rosón Niño

Carlos

Española

ES

(8)

☐ EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR

☒ EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O ÚNICO INVENTOR

(9) MODO DE OBTENCION DEL DERECHO:

☐ INVENC. LABORAL

☐ CONTRATO

☐ SUCESION

(10) TITULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 17 α -ACETOXI-11 β -
(4-N, N-DIMETILAMINOFENIL)-19-NORPREGNA-4,9-DIEN-3,20-DIONA

(11) EFECTUADO DEPÓSITO DE MATERIA BIOLÓGICA:

☐ SI

☒ NO

(12) EXPOSICIONES OFICIALES: LUGAR

FECHA

(13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD:
PAIS DE ORIGEN

CODIGO PAIS

NUMERO

FECHA

(14) EL SOLICITANTE SE ACOGE AL APLAZAMIENTO DE PAGO DE TASAS PREVISTO EN EL ART. 162. LEY 11/86 DE PATENTES

☐

(15) AGENTE/REPRESENTANTE: NOMBRE Y DIRECCION POSTAL COMPLETA. (SI AGENTE P.I. NOMBRE Y CODIGO) (RELLENSE, ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES)

Ezaso Araluze, Alexander, 936/9, Alonso Cano, 85, Madrid, Madrid, 28003, España

(16) RELACION DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN:

☒ DESCRIPCION. Nº DE PAGINAS: 14

☒ Nº DE REIVINDICACIONES: 12

☒ DIBUJOS. Nº DE PAGINAS: 7

☐ LISTA DE SECUENCIAS Nº DE PAGINAS: 0

☒ RESUMEN

☐ DOCUMENTO DE PRIORIDAD

☐ TRADUCCION DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD

☐ DOCUMENTO DE REPRESENTACION

☒ JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASAS DE SOLICITUD

☐ HOJA DE INFORMACION COMPLEMENTARIA

☐ PRUEBAS DE LOS DIBUJOS

☐ CUESTIONARIO DE PROSPECCION

☒ OTROS: Declaración

FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE

Alexander Ezaso Araluze

(VER COMUNICACION)

FIRMA DEL FUNCIONARIO

NOTIFICACION DE PAGO DE LA TASA DE CONCESION:

Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión; para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el BOPI, más los diez días que establece el art. 81 del R.D. 2243/1988

ILMO. SR. DIRECTOR DE LA OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

Informacion@oeptm.es

www.oeptm.es

C/ PANAMÁ, 1 • 28071 MADRID

BOO.3011 - 1 - CUEPILAS PARA EL EXPEDIENTE

NO CUMPLIMENTAR LOS RECTANGULOS ENMARCADOS EN ROJO



NÚMERO DE SOLICITUD
P200500162

FECHA DE PRESENTACIÓN

RESUMEN Y GRÁFICO

RESUMEN (Máx. 150 palabras)

El procedimiento comprende (a) la formación de cristales del isopropanol hemisolvato de 17α -acetoxi- 11β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona (VA-2914) por disolución en isopropanol y posterior cristalización; (b) la separación de los cristales de isopropanol hemisolvato de VA-2914; y (c) la conversión en VA-2914 de dicho isopropanol hemisolvato de VA-2914. El compuesto VA-2914 es un esteroide con actividad anti-progestacional y anti-glucocorticoideal, útil en indicaciones ginecológicas terapéuticas y anticonceptivas y en el tratamiento del síndrome de Cushing y del glaucoma.

GRÁFICO

(VER INFORMACIÓN)



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA

Qui 24

2212912

118104



Oficina Española
de Patentes y Marcas

(12)

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

(31) NÚMERO DE SOLICITUD
P200300162

(31) NÚMERO

DATOS DE PRIORIDAD

(32) FECHA

(33) PAÍS

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN
22/01/2003

(62) PATENTE DE LA QUE ES
DIVISIONARIA

(71) SOLICITANTE (S)
CRYSTAL PHARMA, S.A.

DOMICLIO Parque Tecnológico de Boecillo Parcela 105A NACIONALIDAD Española
Boecillo 47151 Valladolid España

(72) INVENTOR (ES) Luis Octavio Silva Guisasaola, Luis Gerardo Gutiérrez Fuentes, Carlos Rosón
Niño

(51) Int. Cl. 7

C07J 41/00, 21/00, 7/00

GRÁFICO (SÓLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)

(54) TÍTULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE 17 α -ACETOXI-11 β -(4-N, N-DIMETILAMINOFENIL)-19-NORPREGNA-4,9-DIEN-3,20-DIONA

(57) RESUMEN

El procedimiento comprende (a) la formación de cristales del isopropanol hemisolvato de 17 α -acetoxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona (VA-2914) por disolución en isopropanol y posterior cristalización; (b) la separación de los cristales de isopropanol hemisolvato de VA-2914; y (c) la conversión en VA-2914 de dicho isopropanol hemisolvato de VA-2914. El compuesto VA-2914 es un esteroide con actividad anti-progestacional y anti-glucocorticoideal, útil en indicaciones ginecológicas terapéuticas y anticonceptivas y en el tratamiento del síndrome de Cushing y del glaucoma.

PREPARACIÓN DE LA MEMORIA

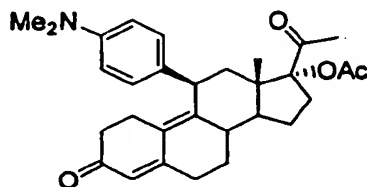
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE 17 α -ACETOXI-11 β -(4-N,N-DIMETILAMINOFENIL)-19-NORPREGNA-4,9-DIEN-3,20-DIONA

CAMPO DE LA INVENCION

- 5 La invención se relaciona con un procedimiento para la obtención de 17 α -acetoxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona a partir de su isopropanol hemisolvato.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 10 El compuesto 17 α -acetoxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona, en adelante VA-2914, de fórmula



15

- es un esteroide conocido con actividad anti-progestacional y anti-glucocorticoidal, útil en indicaciones ginecológicas terapéuticas (fibromas uterinos, endometriosis) y anticonceptivas y para el tratamiento del síndrome de Cushing y del glaucoma. Dicho compuesto, así como un procedimiento para su obtención, se describe en la patente norteamericana US 4.954.490.

- Una síntesis alternativa de VA-2914 se describe en la patente norteamericana US 5.929.262. El producto final obtenido mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 7 de dicha patente norteamericana US 5.929.262 se describe como un producto en forma de cristales amarillos con un punto de fusión entre 183°C y 185°C. La existencia de dicho color amarillo es indicativa de la presencia de impurezas, mayoritariamente, compuestos fenólicos.

- Ahora se ha encontrado que el isopropanol hemisolvato de VA-2914, que puede ser obtenido con una elevada pureza, es un intermedio útil en la preparación de VA-2914. La recristalización en un disolvente apropiado, tal como etanol/agua o éter etílico, de dicho

isopropanol hemisolvato rinde VA-2914, de color blanco, indicativo del elevado grado de pureza obtenido.

Por tanto, un aspecto de la presente invención se relaciona con un procedimiento para la obtención de VA-2914 que comprende la obtención del isopropanol hemisolvato de VA-2914 y su conversión en VA-2914.

En otro aspecto, la invención se relaciona con dicho isopropanol hemisolvato de VA-2914, el cual ha sido identificado y caracterizado por su espectro de infrarrojos (IR), su exotermia por calorimetría diferencial de barrido (DSC) y su difractograma de rayos X (DRX). El contenido en isopropanol (5,9% aproximadamente) en dicho isopropanol hemisolvato de VA-2914 ha sido determinado mediante cromatografía de gases y analizado mediante la técnica del estándar interno.

En otro aspecto, la invención se relaciona con un procedimiento para la obtención de dicho isopropanol hemisolvato de VA-2914 a partir de VA-2914 e isopropanol.

En otro aspecto, la invención se relaciona con el empleo de dicho isopropanol hemisolvato de VA-2914 en la obtención de VA-2914 o en la purificación de VA-2914 crudo. El compuesto VA-2914 crudo puede obtenerse por métodos conocidos en el estado de la técnica. No obstante, en una realización particular, dicha compuesto VA-2914 crudo se obtiene a partir del compuesto 3,3-(1,2-etanodioxi)-5 α -hidroxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-17 α -acetoxi-19-norpregna-9-en-20-ona [carbinol acetato], el cual constituye un aspecto adicional de esta invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 es una gráfica que muestra el espectro de absorbancia de infrarrojos (IR) de la forma cristalina isopropanol hemisolvato de VA-2914 realizado en pastilla de bromuro potásico, en un espectrofotómetro de IR con transformada de Fourier (FT-IR) Perkin Elmer 1600. En el eje de ordenadas se representa la transmitancia y en el eje de abscisas el número de ondas (cm⁻¹).

La Figura 2 es una gráfica que muestra la exotermia por calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma cristalina isopropanol hemisolvato de VA-2914. En el eje de ordenadas se representa la energía absorbida o transmitida por unidad de tiempo (mW) y en el eje de abscisas la temperatura (°C) y el tiempo (minutos).

La Figura 3 es una gráfica que muestra el espectro de difracción de polvo de Rayos X (DRX) de la forma cristalina isopropanol hemisolvato de VA-2914 obtenido con una

fuelle de radiación con una longitud de onda α_1 de 1,54060 Angstroms (Å), una longitud de onda α_2 de 1,54439 Å, una relación de intensidad α_1/α_2 de 0,5, 40 kV de tensión y 30 mA de intensidad de corriente, en un equipo Debye-Scherrer INEL CPS-120. En el eje de ordenadas se representan los impulsos y en el eje de abscisas el ángulo 2θ .

5 La Figura 4 es una gráfica que muestra el espectro de absorbancia de infrarrojos (IR) de la forma cristalina de VA-2914 obtenida por recristalización en éter etílico o en etanol/agua [US 5.929.262], realizado en pastilla de bromuro potásico, en un espectrofotómetro de IR con transformada de Fourier (FT-IR) Perkin Elmer 1600. En el eje de ordenadas se representa la transmitancia y en el de abscisas el número de ondas (cm^{-1}).

10 La Figura 5 es una gráfica que muestra la exotermia por calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma cristalina de VA-2914 obtenida por recristalización en éter etílico o en etanol/agua [US 5.929.262]. En el eje de ordenadas se representa la energía absorbida o transmitida por unidad de tiempo (mW) y en el eje de abscisas la temperatura ($^{\circ}\text{C}$) y el tiempo (minutos).

15 La Figura 6 es una gráfica que muestra el espectro de difracción de polvo de Rayos X (DRX) de la forma cristalina de VA-2914 obtenida por recristalización en éter etílico o en etanol/agua [US 5.929.262], obtenido con una fuente de radiación con una longitud de onda α_1 de 1,54060 Å, una longitud de onda α_2 de 1,54439 Å, una relación de intensidad α_1/α_2 de 0,5, 40 kV de tensión y 30 mA de intensidad de corriente, en un equipo Debye-Scherrer INEL CPS-120. En el eje de ordenadas se representan los impulsos y en el eje de abscisas el ángulo 2θ .

20 La Figura 7 es una gráfica que muestra la exotermia por calorimetría diferencial de barrido (DSC) de (i) la forma cristalina de VA-2914 obtenida por recristalización en éter etílico o en etanol/agua [US 5.929.262], y (ii) la forma cristalina isopropanol hemisolvato de VA-2914. En el eje de ordenadas se representa la energía absorbida o transmitida por unidad de tiempo (mW) y en el eje de abscisas la temperatura ($^{\circ}\text{C}$) y el tiempo (minutos).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Obtención de VA-2914

30 ① En un primer aspecto la presente invención proporciona un procedimiento para la obtención de VA-2914 que comprende su recristalización en isopropanol bajo condiciones que permiten obtener, de forma inequívoca y reproducible, una nueva forma cristalina de

VA-2914, concretamente su isopropanol hemisolvato, útil como intermedio en la obtención de VA-2914 de elevada pureza.

De forma más concreta, el procedimiento para la obtención de VA-2914 proporcionado por esta invención comprende:

5

- a) formar cristales de isopropanol hemisolvato de VA-2914 mediante cristalización de VA-2914 en isopropanol;
- b) separar los cristales de isopropanol hemisolvato de VA-2914; y
- c) convertir el isopropanol hemisolvato de VA-2914 en VA-2914.

10

El compuesto VA-2914 puede ser obtenido mediante cualquiera de los procedimientos conocidos en el estado de la técnica [véanse, por ejemplo, las patentes norteamericanas US 4.954.490 y US 5.929.262]. No obstante, en una realización particular, dicho VA-2914 puede obtenerse a partir del compuesto 3,3-(1,2-etanodioxi)-5 α -hidroxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-17 α -acetoxi-19-norpregna-9-en-20-ona, denominado carbinol acetato en esta descripción, mediante un procedimiento que comprende desproteger la cetona y deshidratar dicho compuesto para obtener VA-2914, por ejemplo, mediante hidrólisis ácida. En principio, cualquier ácido, orgánico o inorgánico, capaz de hidrolizar el grupo cetál y retirar el grupo hidroxilo presente en la posición 5 puede ser utilizado, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, sulfato monopotásico, etc.

La formación de cristales de isopropanol hemisolvato de VA-2914 por cristalización de VA-2914 en isopropanol comprende la disolución previa de VA-2914 en isopropanol y posterior formación de dichos cristales de isopropanol hemisolvato de VA-2914. La disolución del VA-2914 en isopropanol se realiza, preferentemente, en caliente, lo que se facilita su disolución, y, posteriormente, la disolución resultante se deja enfriar, opcionalmente con agitación, para que se formen los cristales de isopropanol hemisolvato de VA-2914. En una realización particular, la mezcla de VA-2914 e isopropanol se calienta a una temperatura comprendida entre 75°C y la temperatura de reflujo del disolvente, hasta disolución completa del VA-2914, y, a continuación, la disolución de VA-2914 en isopropanol se deja enfriar a una temperatura comprendida entre 0°C y 30°C lo que da lugar a la formación de los cristales de isopropanol hemisolvato de VA-2914.

La separación de los cristales de isopropanol hemisolvato de VA-2914 se puede realizar por cualquier método convencional. En una realización particular, los cristales obtenidos se separan por filtración.

- 5 2 La conversión del isopropanol hemisolvato de VA-2914 en VA-2914 se puede realizar por cualquier método convencional, por ejemplo, por recristalización en un disolvente apropiado. En una realización particular, se obtiene VA-2914 por recristalización de isopropanol hemisolvato en un disolvente seleccionado entre etanol/agua y éter etílico. El VA-2914 así obtenido ha sido identificado por su espectro de infrarrojo (IR), su exotermia por calorimetría diferencial de barrido (DSC) y por su
- 10 difractograma de rayos-X (DRX) y los resultados obtenidos [véanse las Figuras 4-7] se corresponden con los de la forma cristalina de VA-2914 obtenida por recristalización en éter etílico o en etanol/agua, según el procedimiento descrito en la patente norteamericana US 5.929.262.

15 Isopropanol hemisolvato de VA-2914

En otro aspecto, la invención proporciona una nueva forma cristalina de VA-2914, concretamente el isopropanol hemisolvato de VA-2914, forma cristalina que ha sido identificada y caracterizada por espectroscopía de IR, DSC y DRX.

- Esta nueva forma cristalina de VA-2914 se trata de un isopropanol hemisolvato, tal
- 20 y como ha sido comprobado por cromatografía de gases, y presenta un contenido en isopropanol del 5,9% en peso, aproximadamente [véase el Ejemplo 5].

El isopropanol hemisolvato de VA-2914 se caracteriza porque

- 25 exhibe un espectro de IR en pastilla de bromuro potásico sustancialmente similar al mostrado en la Figura 1, que posee bandas significativas a 1684, 1660, 1609, 1595, 1560, 1543, 1513, 1476, 1458, 1438, 1394, 1364, 1353, 1317, 1303, 1260, 1235, 1214, 1201, 1168, 1137, 1089, 1076, 1063, 1042, 1015, 965, 949, 922, 863, 830, 822, 795, 771, 734, 699, 668, 642, 617, 608, 592, 574, 537, 495 y 467 cm^{-1} ;
- 30 el registro de la exotermia por DSC presenta un máximo a aproximadamente 156°C, que corresponde al fenómeno endotérmico de fusión de dicha forma cristalina a elevada temperatura (véase la Figura 2) [el registro de la DSC se realizó en vaso

cerrado, a una temperatura comprendida entre 10°C y 200°C, con una velocidad de calentamiento de 10°C/min, en un equipo Mettler Toledo Star System]; y

presenta un difractograma de Rayos X (polvo) sustancialmente similar al mostrado en la Figura 3, con picos característicos a 8,860, 9,085 y 16,375 grados 2 θ , utilizando una fuente de radiación con una longitud de onda α_1 de 1,54060 Å, una longitud de onda α_2 de 1,54439 Å, una relación de intensidad de las longitudes de onda α_1/α_2 de 0,5, 40 kV de tensión y 30 mA de intensidad de corriente, en un equipo Debye-Scherrer INEL CPS-120; de forma más concreta el análisis por DRX de dicha forma cristalina (polvo) presenta las características que se enumeran en la Tabla 1.

Tabla 1

Características del DRX (polvo) de isopropanol hemisolvato de VA-2914

2 θ	d α_1 (Å)	d α_2 (Å)	I. pico (cuentas)	I. rel. (%)
9,085	9,7262	9,7501	10920	100,0
8,860	9,9727	9,9972	6131	56,1
16,375	5,4089	5,4222	5868	53,7
17,750	4,9929	5,0052	5388	49,3
18,720	4,7363	4,7480	4830	44,2

d: distancia; I. pico: Intensidad del pico; I. rel.: Intensidad relativa

El estudio y caracterización por IR, DSC y DRX del isopropanol hemisolvato de VA-2914 y su comparación con los análisis correspondientes por IR, DSC y DRX del compuesto VA-2914 obtenido por recristalización en éter etílico o en etanol/agua [US 5.929.262], ha puesto de manifiesto que dicho isopropanol hemisolvato se trata de una nueva forma cristalina de VA-2914.

El compuesto VA-2914 obtenido por recristalización en éter etílico o en etanol/agua [US 5.929.262] presenta las siguientes características:

exhibe un espectro de IR en pastilla de bromuro potásico sustancialmente similar al mostrado en la Figura 4, que posee bandas significativas a 1684, 1661, 1611, 1595, 1560, 1542, 1517, 1499, 1458, 1438, 1390, 1364, 1350, 1304, 1253, 1236, 1202,

1167, 1147, 1077, 1064, 1023, 965, 952, 921, 867, 832, 809, 767, 699, 668, 615, 575, 540 y 495 cm^{-1} ;

el registro de la exotermia por DSC presenta un máximo a 189°C, que corresponde al fenómeno endotérmico de fusión de dicha forma cristalina a elevada temperatura (véase la Figura 5) [dicho registro de DSC se realizó en vaso cerrado, a una temperatura comprendida entre 10°C y 200°C, con una velocidad de calentamiento de 10°C/min, en un equipo Mettler Toledo Star System]; y

presenta un difractograma de Rayos X sustancialmente similar al mostrado en la Figura 6, con picos característicos a 9,110 y 16,965 grados 2θ , utilizando una fuente de radiación con una longitud de onda α_1 de 1,54060 Å, una longitud de onda α_2 de 1,54439 Å, una relación de intensidad de longitudes de onda α_1/α_2 de 0,5, 40 kV de tensión y 30 mA de intensidad de corriente, en un equipo Debye-Scherrer INEL CPS-120; de forma más concreta el DRX de dicha forma cristalina presenta las características que se enumeran en la Tabla 2.

Tabla 2

Características del DRX (polvo) de VA-2914

2θ	d α_1 (Å)	d α_2 (Å)	I. pico (cuentas)	I. rel. (%)
9,110	9,6996	9,7234	21054	100,0
16,965	5,2221	5,2350	13502	64,1
15,130	5,8511	5,8655	8705	41,3
15,010	5,8976	5,9121	8668	41,2
17,165	5,1617	5,1744	8263	39,2

d: distancia; I. pico: Intensidad del pico; I. rel.: Intensidad relativa

Adicionalmente, se ha realizado simultáneamente un registro de la exotermia por DSC para ambas formas cristalinas [isopropanol hemisolvato de VA-2914 y VA-2914 obtenido por recristalización en éter etílico o en etanol/agua (US 5.929.262)]. Los resultados obtenidos se muestran en la Figura 7, donde puede apreciarse que dicho registro de DSC presenta 2 máximos, uno a aproximadamente 156°C, correspondiente al fenómeno endotérmico de fusión de la forma cristalina isopropanol hemisolvato de VA-2914 a

elevada temperatura, y otro a 189°C, que corresponde al fenómeno endotérmico de fusión de la forma cristalina de VA-2914 obtenida por recristalización en éter etílico o en etanol/agua (US 5.929.262), a elevada temperatura. El registro de la DSC se realizó en vaso cerrado, a una temperatura comprendida entre 10°C y 200°C, con una velocidad de calentamiento de 10°C/min, en un equipo Mettler Toledo Star System.

La espectroscopía de IR ha demostrado ser una herramienta muy útil para diferenciar entre ambas formas cristalinas puesto que aparecen bandas muy claras y características de cada una de ellas en longitudes de onda en las que no aparece ninguna banda de la otra forma cristalina. Así, por ejemplo, la banda que aparece a 809 cm⁻¹ en el espectro de IR del compuesto VA-2914 obtenido por recristalización en éter etílico o en etanol/agua (US 5.929.262) [Figura 4] no aparece en el espectro de IR del isopropanol hemisolvato de VA-2914 [Figura 1].

La caracterización por DRX en polvo de ambas formas cristalinas [isopropanol hemisolvato de VA-2914 y VA-2914 obtenido por recristalización en éter etílico o en etanol/agua (US 5.929.262)] es significativamente diferente, lo que pone de manifiesto la existencia de dos formas cristalinas distintas. Como es conocido, los estudios de Rayos X constituyen la mejor herramienta para diferenciar entre dos formas cristalinas puesto que cada forma cristalina tiene difracciones distintas y características, y, por lo tanto, cada forma puede identificarse inequívocamente. La simple comparación de los DRX de dichas formas cristalinas pone de manifiesto que existen difracciones en una de las formas cristalinas que caen en una zona donde no hay difracciones de la otra forma cristalina [véanse las Figuras 3 y 6, y las Tablas 1 y 2]

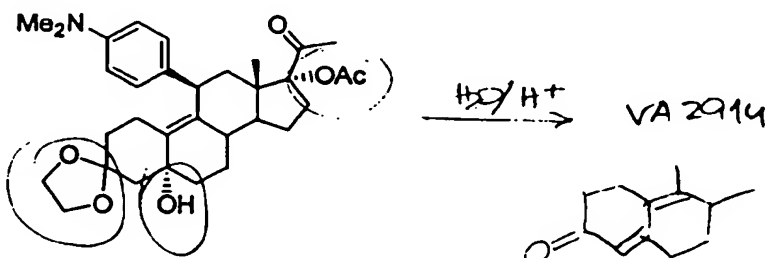
Los datos previamente mencionados confirman que el isopropanol hemisolvato de VA-2914 proporcionado por esta invención es una nueva forma cristalina, distinta de la forma cristalina de VA-2914 obtenida por recristalización en éter etílico o en una mezcla etanol/agua, según el procedimiento descrito en la patente norteamericana US 5. 929.262.

El isopropanol hemisolvato de VA-2914 puede obtenerse mediante un procedimiento que comprende disolver VA-2914 en isopropanol en caliente, por ejemplo, a una temperatura comprendida entre 75°C y la temperatura de reflujo del disolvente, y dejar enfriar la disolución resultante hasta una temperatura comprendida entre 0°C y 30°C. Esta forma cristalina de VA-2914 puede ser utilizada como intermedio en la obtención de VA-2914 de elevada pureza o en la purificación de VA-2914 crudo.

Carbinol acetato

El compuesto 3,3-(1,2-etanodioxi)-5 α -hidroxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-17 α -acetoxi-19-norpregna-9-en-20-ona, denominado carbinol acetato en esta descripción, de fórmula

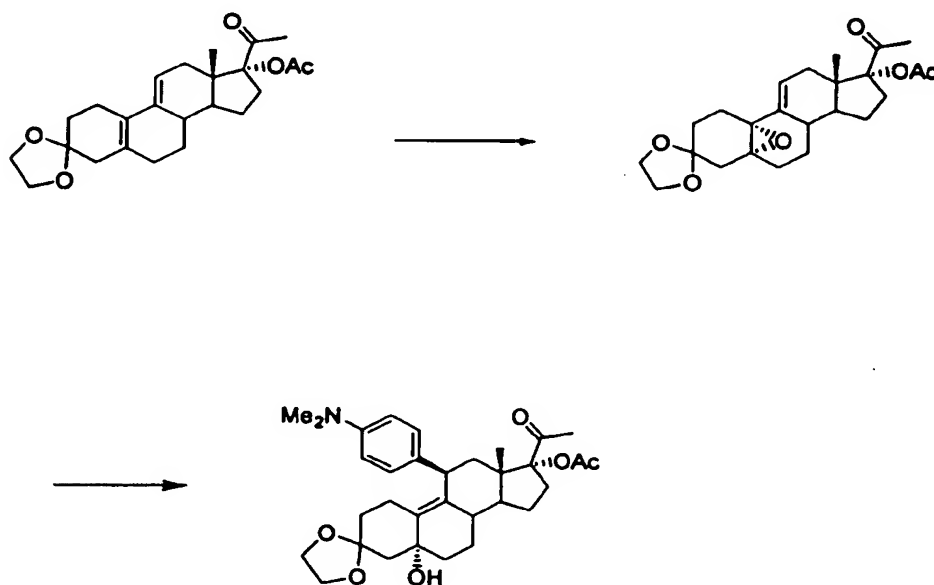
5



es un compuesto nuevo, útil para la síntesis de VA-2914, y constituye un aspecto adicional de la presente invención.

10

El carbinol acetato puede obtenerse mediante un procedimiento como el mostrado en el siguiente Esquema de Reacción.



15

Brevemente, la obtención de carbinol acetato comprende, en una primera etapa, epoxidar el doble enlace 5(10) presente en la 17 α -acetoxi-3,3-(1,2-etanodioxi)-19-norpregna-5,(10),9(11)-dien-20-ona mediante reacción de dicho compuesto con un aducto

20

formado por la reacción de una cetona halogenada y un peróxido, en presencia de una base y de un disolvente. Dicha cetona halogenada puede ser una acetona halogenada, por ejemplo, hexafluoroacetona o hexacloroacetona. Cualquier peróxido apropiado puede ser utilizado en esta reacción, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, un peróxido de un metal alcalino, un peroxiácido, etc. Esta reacción de epoxidación se lleva a cabo en presencia de una base, preferentemente, una base inorgánica, tal como, por ejemplo, un fosfato, carbonato o bicarbonato de un metal alcalino y de un disolvente orgánico, preferentemente, un disolvente halogenado. En una realización particular, la cetona halogenada es hexafluoroacetona, el peróxido es peróxido de hidrógeno, la base es fosfato sódico dibásico y el disolvente es diclorometano.

A continuación, el epóxido obtenido se hace reaccionar, en una segunda etapa, con un reactivo de Grignard, tal como bromuro de 4-N,N-dimetilaminofenilmagnesio en presencia de una sal de Cu(I) para obtener el carbinol acetato.

Los siguientes Ejemplos ilustran la invención y no deben ser considerados como limitativos de la misma.

EJEMPLO 1

Obtención de 17 α -acetoxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona [VA-2914] cruda

Se cargaron 38,5 g de 3,3-(1,2-etanodioxi)-5 α -hidroxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-17 α -acetoxi-19-norpregna-9-en-20-ona [carbinol acetato] purificado, en un matraz bajo atmósfera de nitrógeno, a una temperatura comprendida entre 20°C y 22°C, y se añadieron 385 ml de agua desionizada y 17,91 g de HKSO₄. La suspensión obtenida se agitó hasta disolución total, durante 4 h aproximadamente. El final de la reacción se determinó mediante cromatografía en capa fina (TLC).

A continuación, se añadieron 3,85 g de Al₂O₃ neutra, se agitó durante 30 minutos, se filtró la suspensión y los insolubles se lavaron con 38,5 ml de agua desionizada. A los filtrados se les añadieron 325 ml de acetato de etilo y se ajustó el pH hasta un valor constante entre 7,0 y 7,2 con disolución de bicarbonato sódico al 7% p/v. Las fases se dejaron decantar durante 15 minutos y, después de comprobar la ausencia en ella de producto final mediante TLC, las fases se separaron desechando la fase acuosa.

A la fase orgánica resultante se le añadieron 192,5 ml de agua desionizada, se agitó durante 10 minutos y las fases se dejaron decantar durante 15 minutos. Después de

comprobar en la fase acuosa la ausencia de producto final mediante TLC, las fases se separaron desechando la fase acuosa.

La fase orgánica resultante se concentró a vacío hasta residuo y se obtuvieron aproximadamente 28 g de 17 α -acetoxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona [VA-2914] cruda.

EJEMPLO 2

Obtención del isopropanol hemisolvato de 17 α -acetoxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona

Al crudo de 17 α -acetoxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona obtenido en el Ejemplo 1 se le añadieron 2 x 38,5 ml de isopropanol concentrando a vacío hasta residuo las dos veces. Al sólido finalmente obtenido se le añadieron 77 ml de isopropanol y se calentó hasta disolución. A continuación, se dejó enfriar hasta una temperatura comprendida entre 0°C y 5°C, y se mantuvo la temperatura durante 1 h. La suspensión obtenida se filtró y la torta se lavó con isopropanol frío. El rendimiento alcanzado fue del 96% molar (5,5% de contenido en isopropanol).

El isopropanol hemisolvato de VA-2914 obtenido ha sido caracterizado por espectroscopía de IR, DSC y DRX, tal como se indica en la descripción, y presenta las características indicadas en la misma y mostradas en las Figuras 1-3.

EJEMPLO 3

Conversión del isopropanol hemisolvato de 17 α -acetoxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona en VA-2914

10 g del isopropanol hemisolvato de VA-2914 se suspenden con agitación en 100 ml de una mezcla de etanol/H₂O (80/20). Se calienta la suspensión hasta disolución y una vez disuelto el producto, se enfría dicha disolución a 15-20°C. Los cristales obtenidos se separan por filtración y se seca el producto en estufa de vacío hasta peso constante. Se obtienen 7,5 g de VA-2914 de la forma cristalina deseada, que ha sido caracterizado por espectroscopía de IR, DSC y DRX, y presenta las características del compuesto VA-2914 obtenido por recrystalización en éter etílico o en etanol/agua (US 5.929.262) y mostradas en las Figuras 4-6.

EJEMPLO 4

Obtención de 3,3-(1,2-etanodioxi)-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-17 α -acetoxi-19-norpregna-9-en-20-ona [Carbinol acetato]

1ª Etapa:

Síntesis de 17 α -Acetoxi-3,3-(1,2-etanodioxi)-5,10 α -epoxi-19-norpregna-9(11)-en-20-ona

14,82 g de 17 α -acetoxi-3,3-(1,2-etanodioxi)-19-norpregna-5,(10),9(11)-dien-20-ona (37 mmol) se disuelven en 220 ml de Cl₂CH₂ y la disolución resultante se enfría a 0°C. Se añaden 3,15 g de Na₂HPO₄ (22,24 mmol), 3,1 ml de hexafluoroacetona (22,24 mmol) y 5,3 ml de H₂O₂ al 50 % (91,9 mmol). Se calienta la mezcla a temperatura ambiente y se agita durante toda una noche. La reacción se hidroliza con disolución saturada de NaHCO₃ y se extrae 3 veces con Cl₂CH₂. Las fases orgánicas reunidas se secan con Na₂SO₄ y se concentran a vacío hasta eliminar totalmente el disolvente. Se obtiene un sólido amarillo con rendimiento cuantitativo. El sólido crudo obtenido es una mezcla 4:1 de los 9(10) α y β epoxi isómeros. El crudo obtenido se utiliza sin purificar en la siguiente etapa.

2ª Etapa

Síntesis de 3,3-(1,2-Etanodioxi)-5 α -hidoxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-17 α -acetoxi-19-norpregna-9-en-20-ona

El residuo procedente de la etapa anterior se disuelve en 150 ml de THF seco en atmósfera de nitrógeno y se le añaden 4,2 g de ClCu. Se enfría la suspensión a 0°C y se añaden 92,5 mmol de una solución de bromuro de 4-N,N-dimetilaminofenilmagnesio en THF recién preparada. Transcurridos 10 minutos la mezcla se hidroliza con 200 ml de disolución saturada de NH₄Cl, se agita la mezcla 5 minutos a temperatura ambiente y se decantan las fases. La fase orgánica resultante se concentra a vacío hasta eliminar todos los disolventes. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna y se obtienen 12,5 g (63,0 %) del compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,0 (dd, 2, ArH), 6,62 (dd, 2, ArH), 4,41 (s, 1, -OH C₅) 4,28 (d, 1, CH C₁₁), 3,9 (m, 4, (CH₂)₂ cetal C₃), 2,85 (s, 6, -N(CH₃)₂), 2,12 (s, 3, CH₃ C₂₀), 2,07 (s, 3, CH₃ acetato C₁₇), 0,25 (s, 3, CH₃ C₁₈).

EJEMPLO 5

Determinación del contenido en isopropanol en el isopropanol hemisolvato de 17 α -acetoxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona

La determinación del contenido en isopropanol en el isopropanol hemisolvato de 17 α -acetoxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona (VA-2914) se ha realizado mediante cromatografía de gases, en una columna de fenil metil silicona al 5% (30 m), utilizando nitrógeno como gas portador.

- 5 La detección del isopropanol se realizó mediante ionización de llama; a una temperatura de horno de 65°C, isoterma. La temperatura del detector era de 300°C y la temperatura del inyector de 250°C.

- 10 El análisis se realizó mediante la técnica del estándar interno. Para ello, se preparó una disolución con una concentración de 50 mg de dioxano por ml de dimetilformamida (DMF) ["Solución STD Interno"]. Como "Preparación Estándar" se preparó una disolución de 50 mg de isopropanol/ml de DMF. A continuación, se tomaron, respectivamente, 1 ml de cada una de las disoluciones anteriores ("Solución STD Interno" y "Preparación Estándar") y se enrasó a 10 ml con DMF.

- 15 Para la realización del ensayo, se pesó 1 g de isopropanol hemisolvato de VA-2914, se añadió 1 ml de la "Solución STD Interno" y se enrasó a 10 ml con DMF ("Preparación Ensayo").

- 20 En el cromatógrafo de gases se inyectaron la "Preparación Ensayo" y la "Preparación Estándar" y se calculó el contenido en isopropanol en la muestra de isopropanol hemisolvato de VA-2914 mediante la técnica del estándar interno. El contenido en isopropanol es del 5,9%, que corresponde a la cantidad teórica para un hemisolvato de isopropanol para VA-2914.

REIVINDICACIONES

10027 (1) Un procedimiento para la obtención de 17 α -acetoxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9(10)-dien-3,20-diona [VA-2914] que comprende:

5 a) formar cristales de isopropanol hemisolvato de VA-2914 mediante cristalización de VA-2914 en isopropanol;

10 b) separar los cristales de isopropanol hemisolvato de VA-2914; y

c) convertir el isopropanol hemisolvato de VA-2914 en VA-2914.

15 (2) Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la formación de cristales de isopropanol hemisolvato de VA-2914 comprende la disolución de VA-2914 en isopropanol, en caliente, y posterior enfriamiento de la disolución resultante, opcionalmente con agitación.

20 (3) Procedimiento según la reivindicación 2, en el que la mezcla de VA-2914 e isopropanol se calienta a una temperatura comprendida entre 75°C y la temperatura de reflujo del disolvente, hasta disolución completa del VA-2914, y, posteriormente, la disolución resultante de VA-2914 en isopropanol se deja enfriar a una temperatura comprendida entre 0°C y 30°C.

25 (4) Procedimiento según la reivindicación 1, en el que los cristales de isopropanol hemisolvato de VA-2914 se separan por filtración.

(5) Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la conversión del isopropanol hemisolvato de VA-2914 en VA-2914 se realiza por recristalización en un disolvente.

30 (6) Procedimiento según la reivindicación 5, en el que la conversión del isopropanol hemisolvato de VA-2914 en VA-2914 se realiza por recristalización en un disolvente seleccionado entre etanol/agua y éter etílico.

reivindicación
iguales -pe en
12 pct

✓
pg 5

✓
pg 5

✓
pg 5

✓
pg 6

✓
pg 6

✓
pg 6

7. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto VA-2914 es obtenido por hidrólisis ácida del compuesto 3,3-(1,2-etanodioxi)-5 α -hidroxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-17 α -acetoxi-19-norpregna-9-en-20-ona [carbinol acetato].

5 ^{INDP} 8. Un procedimiento para la purificación de 17 α -acetoxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona (VA-2914) que comprende la recristalización en isopropanol de VA-2914 crudo y la formación del isopropanol hemisolvato de VA-2914.

10 ^{INDP} 9. Isopropanol hemisolvato de 17 α -acetoxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona (VA-2914) caracterizado porque:

^{PSACRO} exhibe un espectro de IR en pastilla de bromuro potásico sustancialmente similar al mostrado en la Figura 1, que posee bandas significativas a 1684, 1660, 1609, 1595, 1560, 1543, 1513, 1476, 1458, 1438, 1394, 1364, 1353, 1317, 1303, 1260, 1235, 1214, 1201, 1168, 1137, 1089, 1076, 1063, 1042, 1015, 965, 949, 922, 863, 830, 822, 795, 771, 734, 699, 668, 642, 617, 608, 592, 574, 537, 495 y 467 cm⁻¹;

20 la exotermia por calorimetría diferencial de barrido (DSC) presenta un máximo a 156°C aproximadamente; y

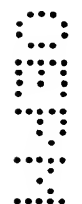
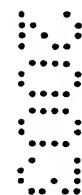
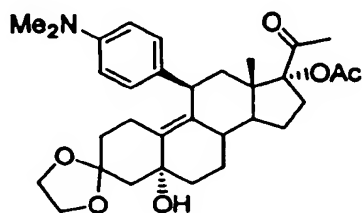
presenta un difractograma de Rayos X (polvo) sustancialmente similar al mostrado en la Figura 3, con picos característicos a 8,860, 9,085 y 16,375 grados 2 theta (2 θ).

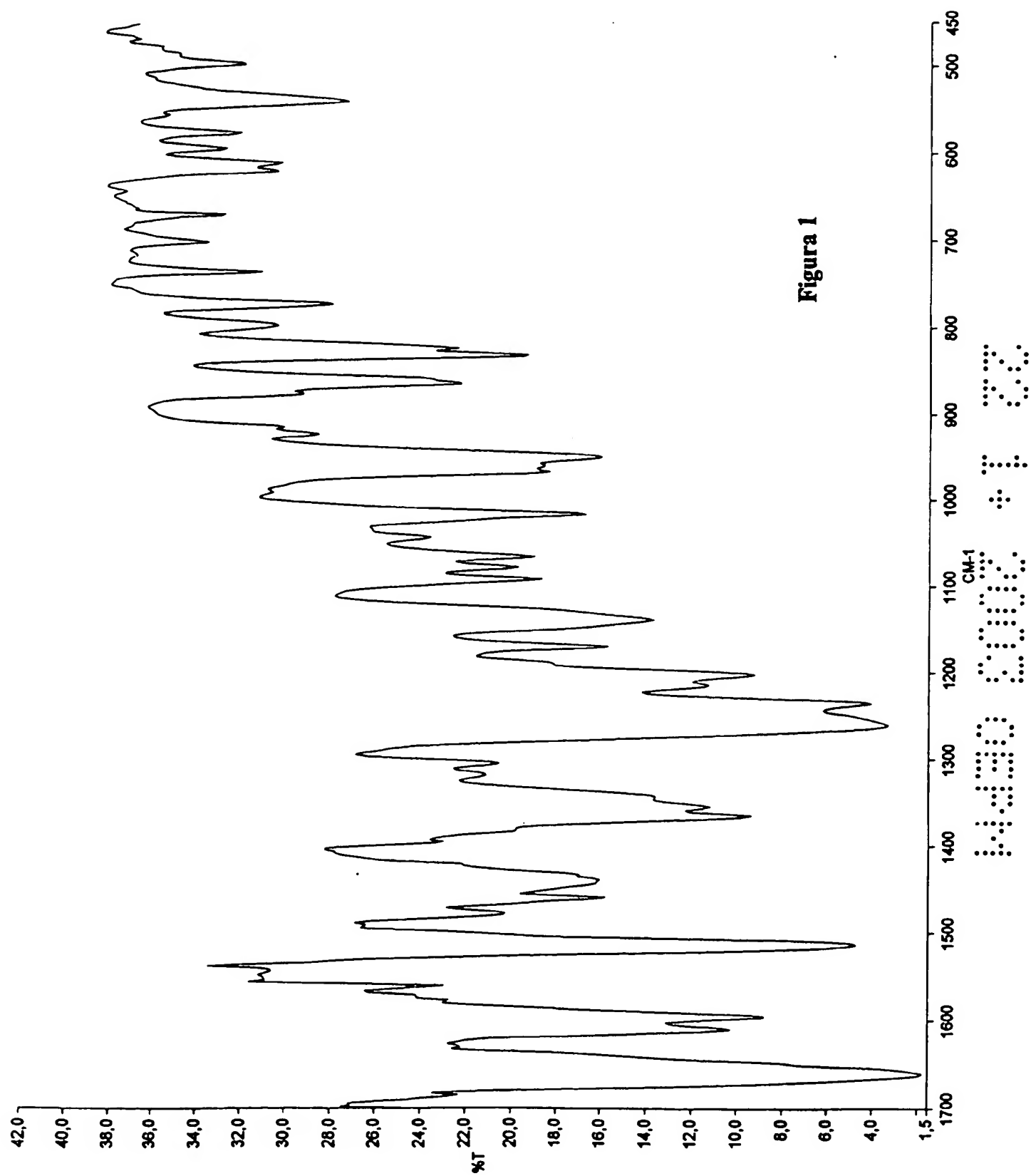
25 ^{INDP} 10. Un procedimiento para la obtención de isopropanol hemisolvato de 17 α -acetoxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona (VA-2914), según la reivindicación 9, que comprende disolver VA-2914 en isopropanol en caliente y dejar enfriar la disolución resultante hasta una temperatura comprendida entre 0°C y 30°C.

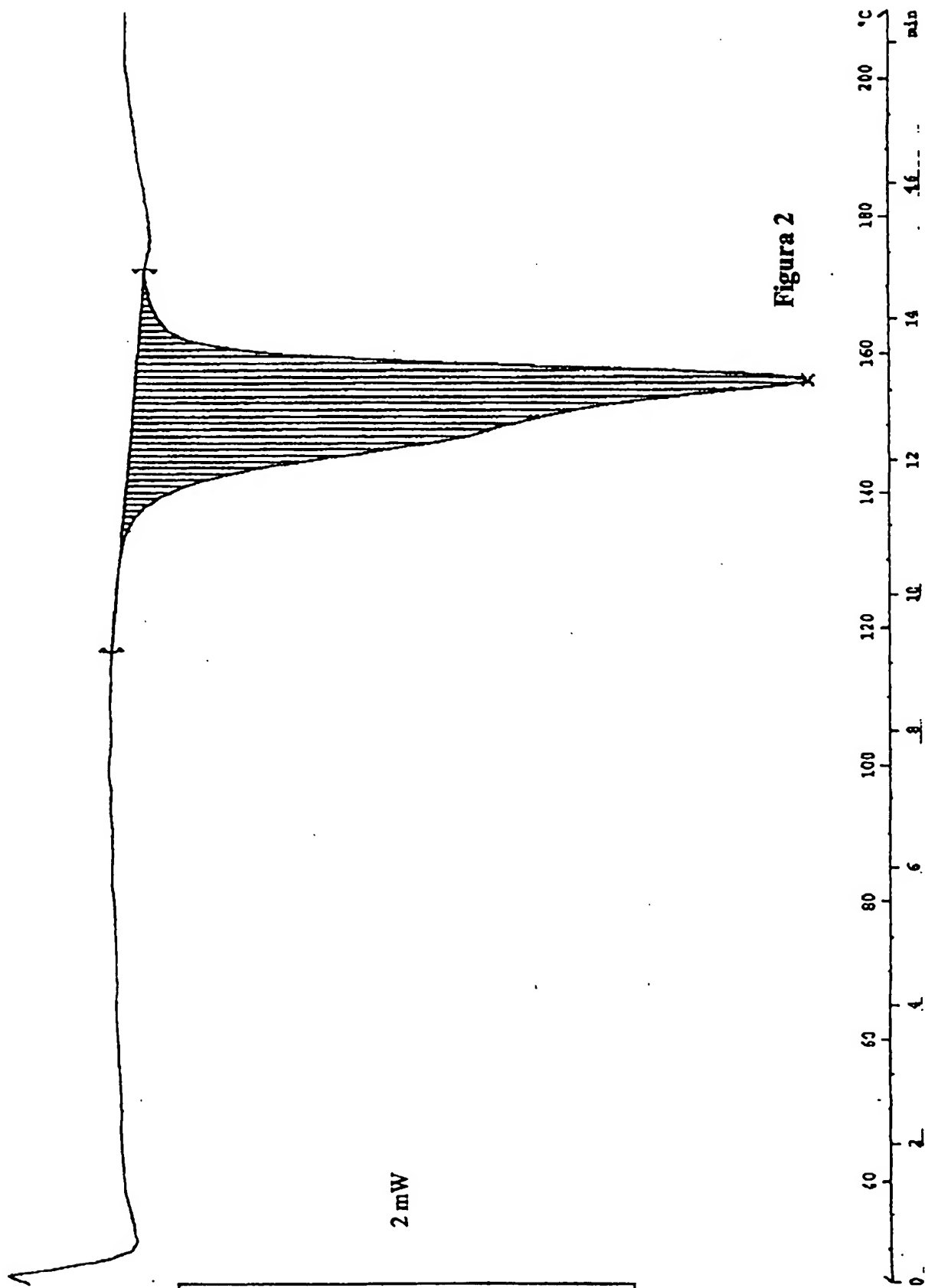
30 ^{INDP} 11. Empleo de isopropanol hemisolvato de 17 α -acetoxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona (VA-2914), según la reivindicación 9, como intermedio en la obtención de VA-2914 o en la purificación de VA-2914 crudo.

1327. (12) El compuesto 3,3-(1,2-etanodioxi)-5 α -hidroxi-11 β -(4-N,N-dimetilamino-fenil)-17 α -acetoxi-19-norpregna-9-en-20-ona [carbinol acetato], de fórmula

PROYECTO







NO. 0005 41 02

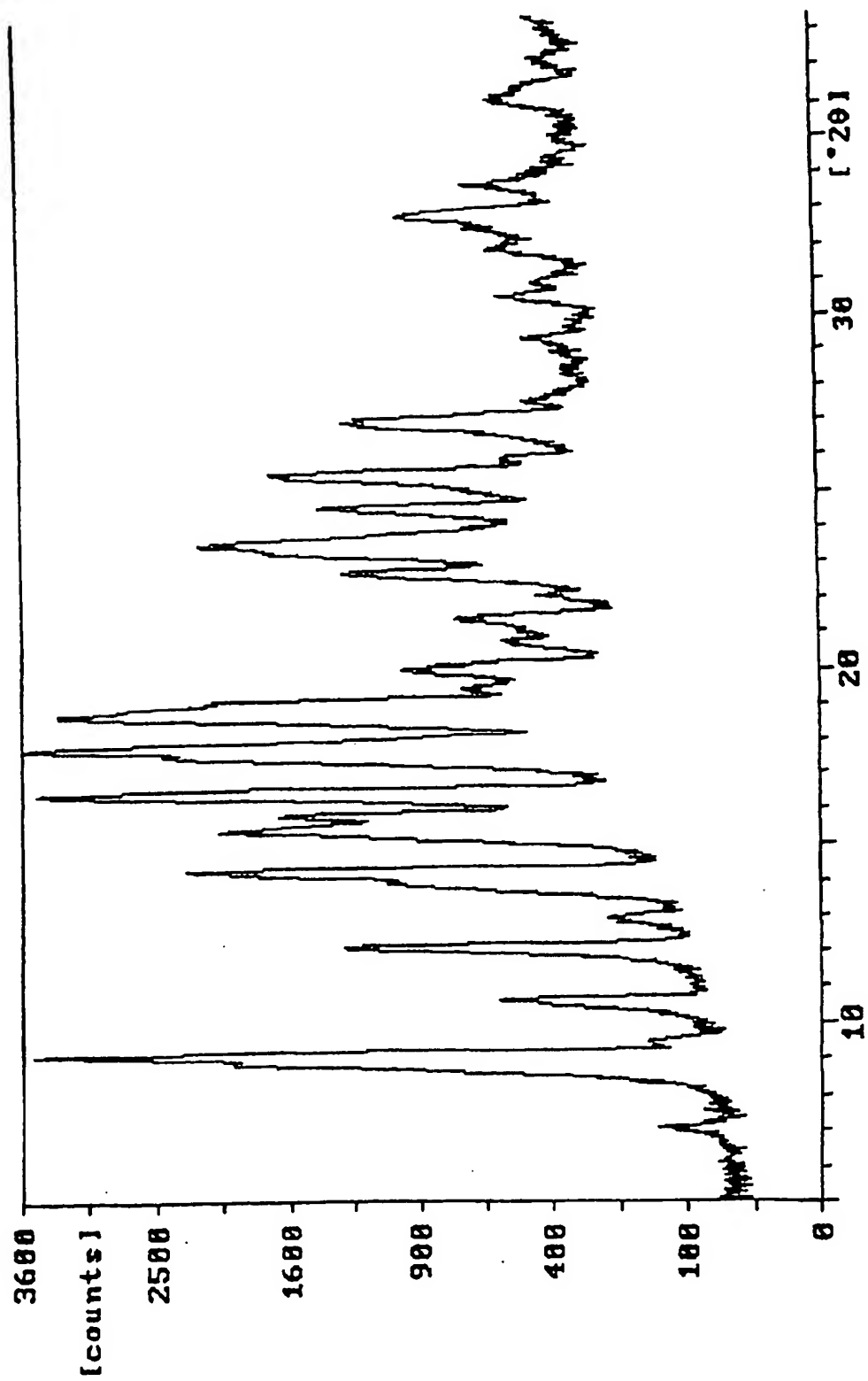


Figura 3

N.º 000 000 000 + 1 00

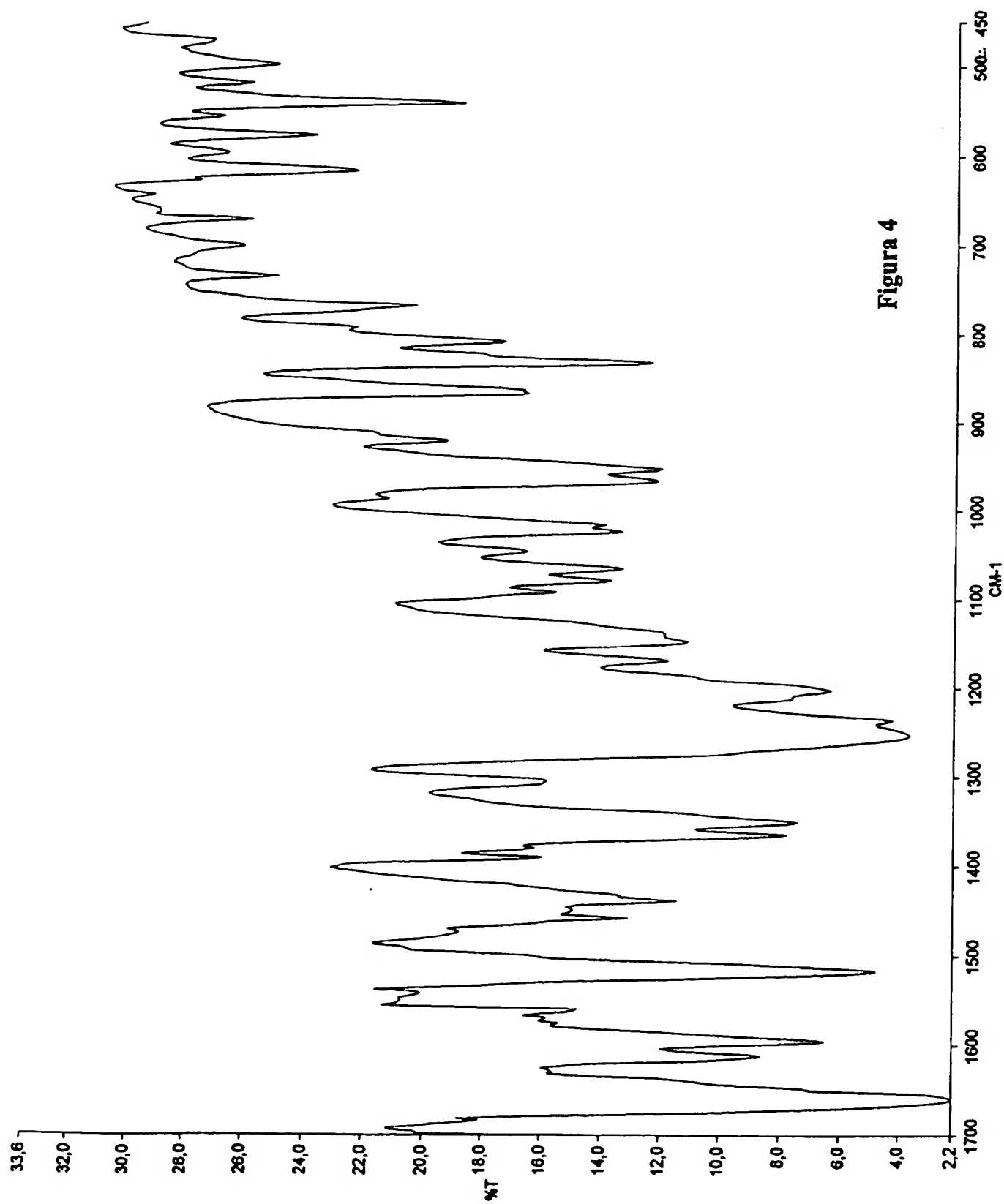
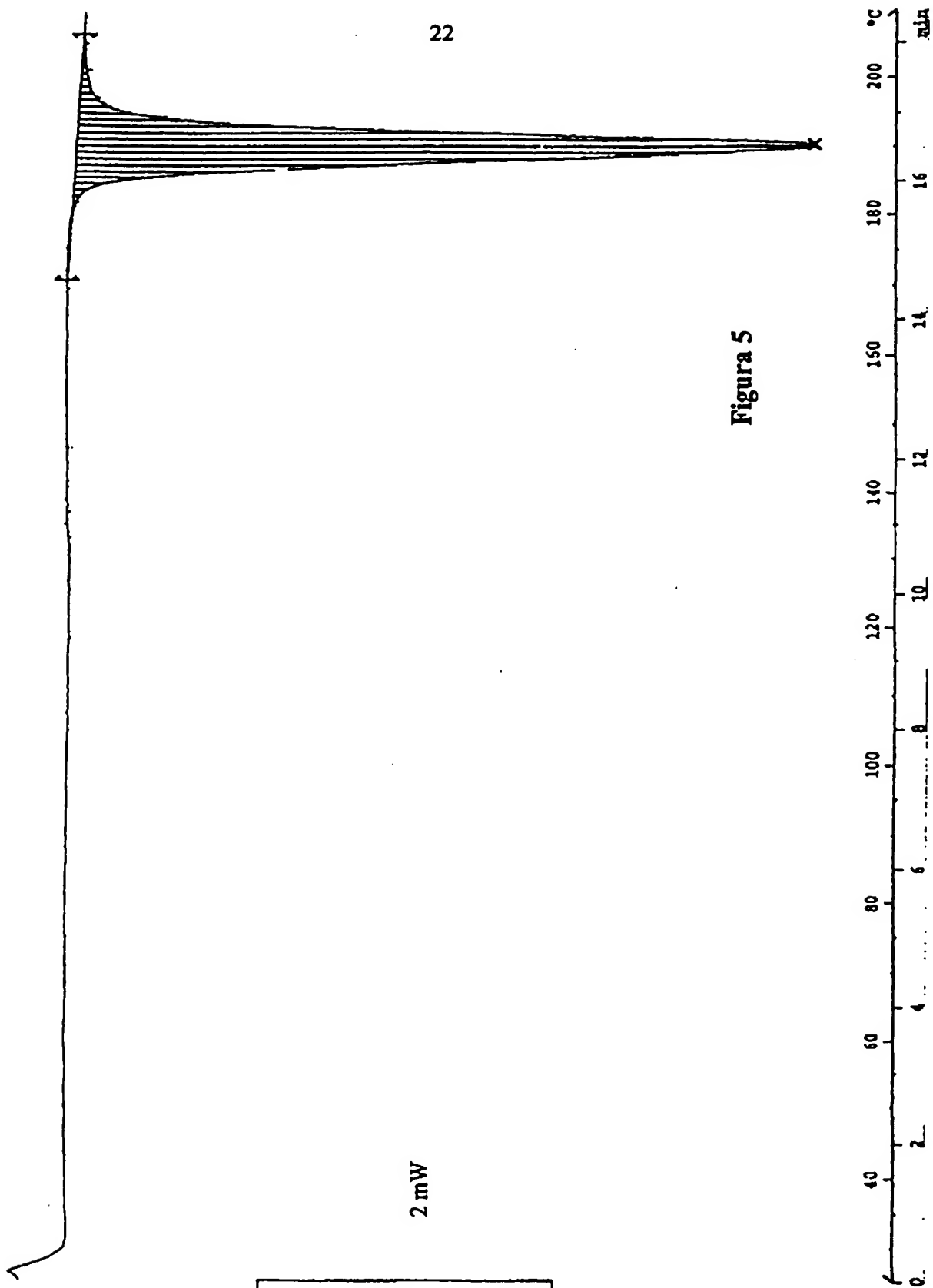


Figura 4

0000 0000 + 1 00



1990 0002 1 22

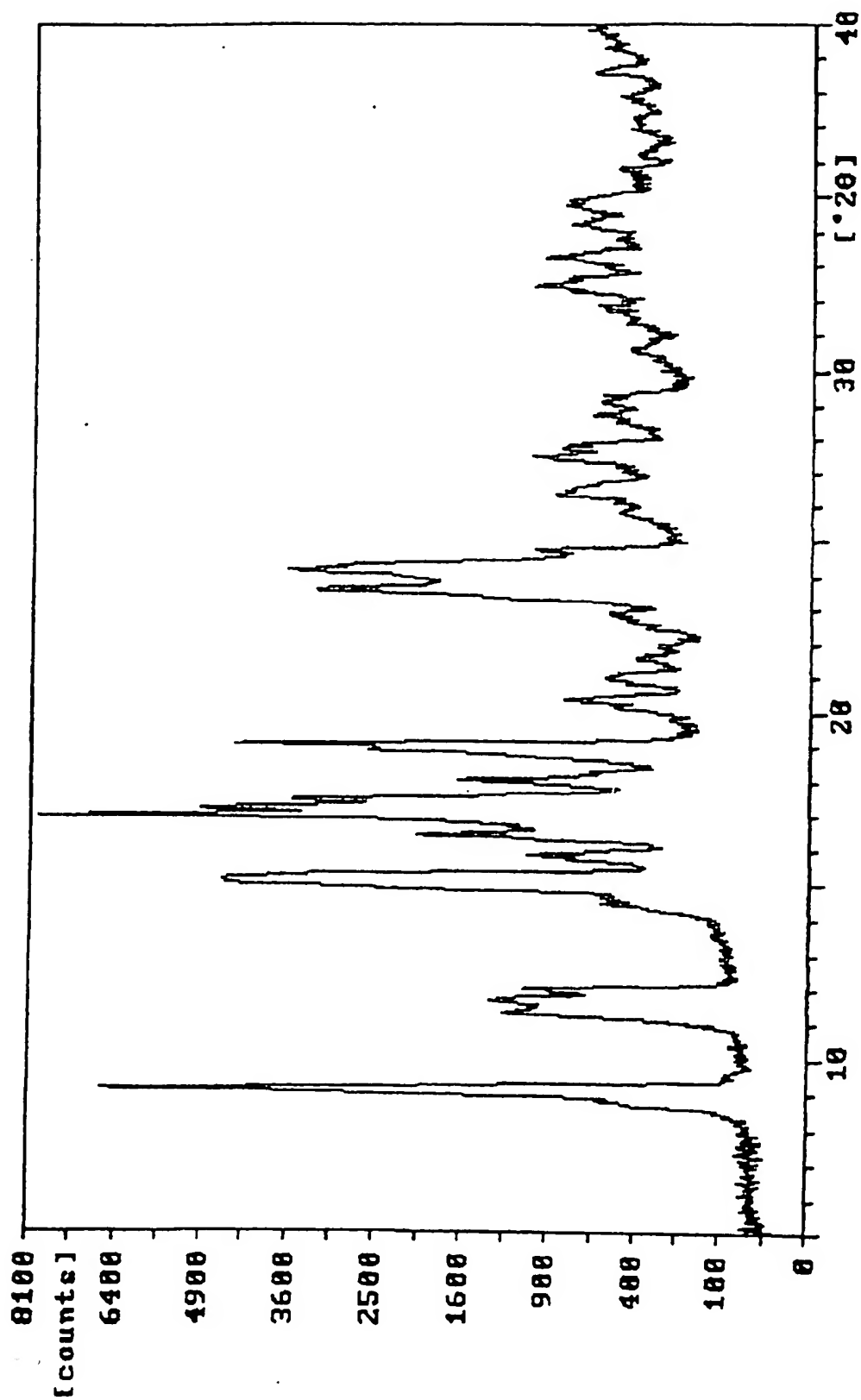


Figura 6

1100 000 1 00

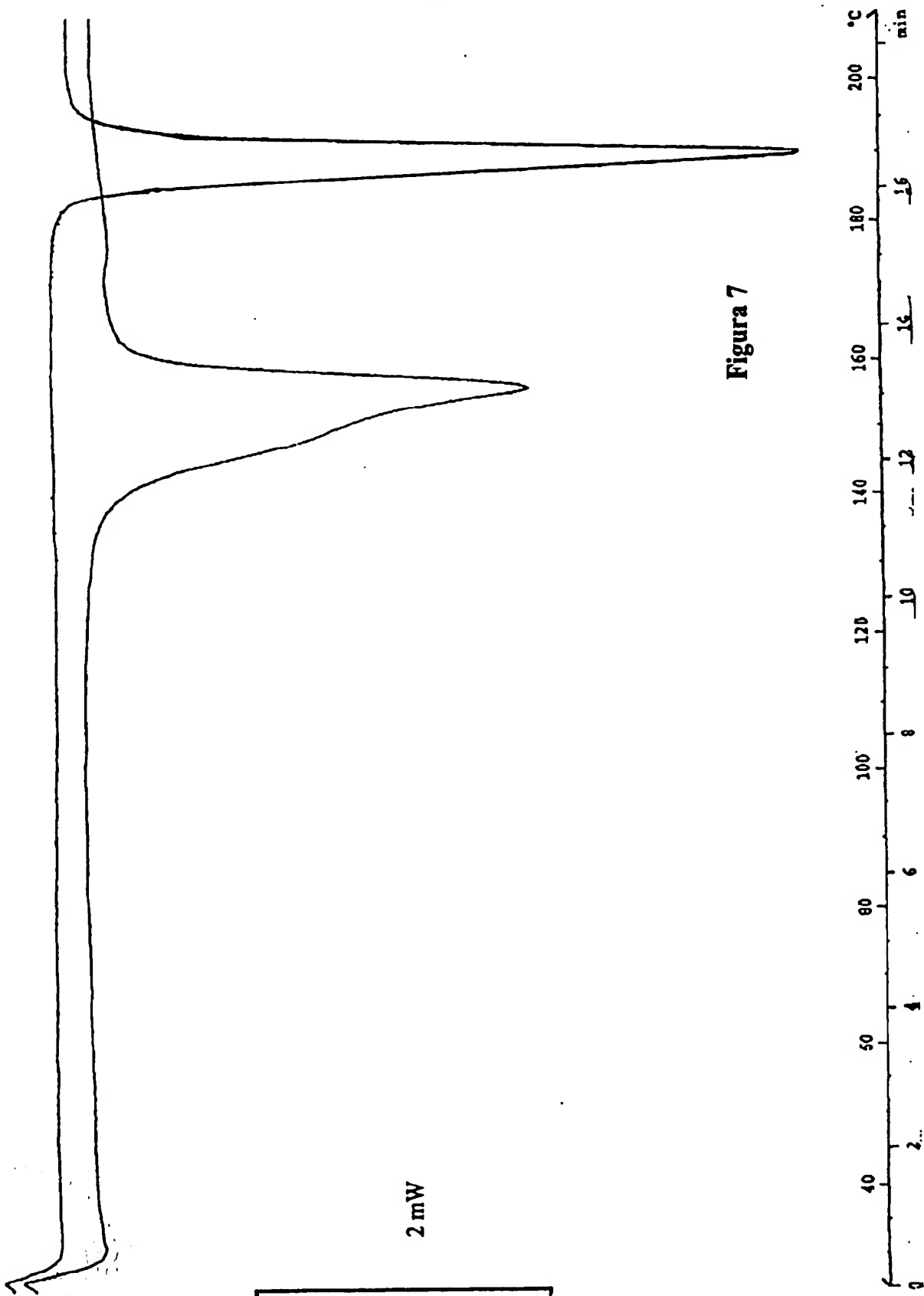


Figura 7

N390 0002 41 02